

А.К. Жерносек

СПОСОБЫ ФОТОМЕТРИЧЕСКОГО ОПРЕДЕЛЕНИЯ ЛЕКАРСТВЕННЫХ ВЕЩЕСТВ ГРУППЫ ФТОРХИНОЛОНОВ

Витебский государственный медицинский университет

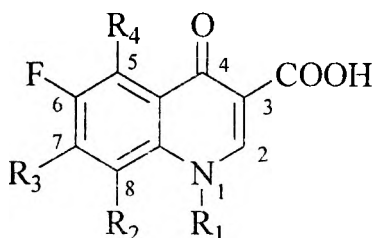
Представлен обзор способов фотометрического определения лекарственных веществ группы фторхинолонов. Описаны методики УФ-спектрофотометрического и фотометрического определения, основанные на реакциях комплексообразования с ионами металлов, а также на образовании комплексов с переносом заряда и ионных ассоциатов.

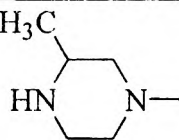
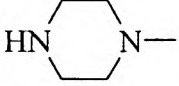
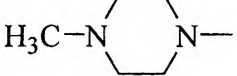
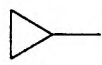
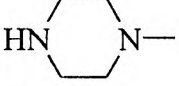
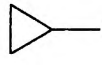
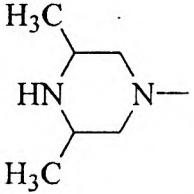
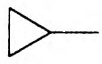
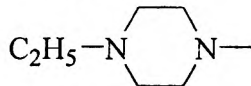
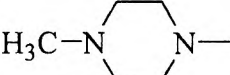
1. Введение

Фторхинолонами называют лекарственные вещества, в молекулах которых присутствует фрагмент пиридона – шестичленный цикл с кето-группой в положении 4 по отношению к атому азота. В 3-м положении этого цикла находится карбоксильная группа. Кроме того, молекула содержит один или несколько атомов фтора [5]. Химическая структура важнейших фторхинолонов показана в табл. 1.

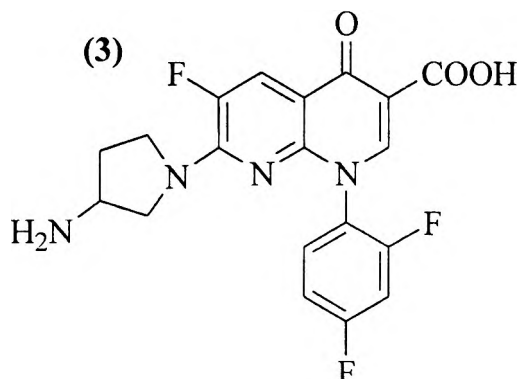
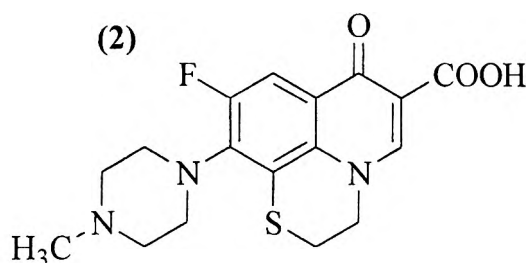
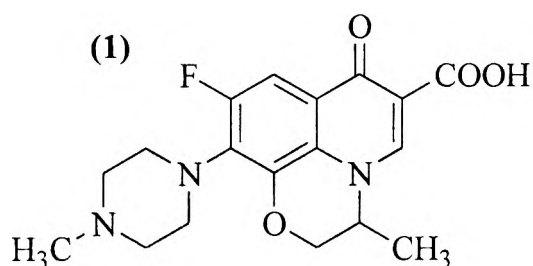
Таблица 1

Химическая структура важнейших фторхинолонов



Вещество	R ₁	R ₂	R ₃	R ₄
ломефлоксацин	C ₂ H ₅ -	F-		H-
норфлоксацин	C ₂ H ₅ -	H-		H-
пемфлоксацин	C ₂ H ₅ -	H-		H-
ципрофлоксацин		H-		H-
спарфлоксацин		H-		-NH ₂
энрофлоксацин		H-		H-
флероксацин	-CH ₂ -CH ₂ F	F-		H-

Некоторые фторхинолоны отличаются по химической структуре от соединений, представленных в табл. 1. Например, офлоксацин (1) и руфлоксацин (2) содержат в молекуле три цикла, а тосуфлоксацин (3) является производным 1,8-нафтиридина.



Начало применения фторхинолонов относится к 1978 – 1982 гг [1, 5]. В это же время появились и первые работы по созданию методик их определения в биологических жидкостях и тканях, а несколько позднее и в лекарственных формах. Большинство опубликованных к настоящему времени работ по методам анализа фторхинолонов посвящены ВЭЖХ-определению соединений данной группы [12]. Второе место занимают работы по их фотометрическому определению.

Методики фотометрического определения фторхинолонов основаны на способности данных соединений поглощать УФ-излучение, а также на реакциях образования окрашенных соединений. К таким реакциям относятся процессы образования комплексов с катионами металлов, комплексов с переносом заряда, ионных ассоциатов и т.д.

2. УФ-спектрофотометрия

Молекулы фторхинолонов представляет собой сопряжённые системы и способны поглощать электромагнитное излучение с длиной волны более 200 нм. Спектр поглощения фторхинолонов содержит несколько полос и зависит от pH. В кислой среде наиболее интенсивная полоса поглощения бициклических монофторхинолонов (ципрофлоксацина, норфлоксацина, пефлоксацина) имеет максимум при 278 нм. У ломефлоксацина такая полоса имеет максимум поглощения при 288 нм, а у офлоксацина – при 294 нм. Величина молярного коэффициента поглощения при $\lambda_{\text{макс}}$ составляет $\sim 4 \cdot 10^4$. При ионизации карбоксильной группы происходит гипсохромное смещение (\sim на 5 нм) основной полосы поглощения, сопровождающееся гипохромным эффектом. Так, в 0,1 М NaOH норфлоксацин имеет максимум поглощения при 273 нм, ломефлоксацин – 284 нм, а офлоксацин – 288 нм.

УФ-спектрофотометрия широко используется для определения фторхинолонов в лекарственных формах, например, таблетках или растворах для инъекций. В Европейской, Британской фармакопеех и фармакопее США данный метод анализа используется при проведении теста «Растворение», в то время как количественное определение фторхинолонов в лекарственных формах проводится, главным образом, методом ВЭЖХ [52, 53].

Описана методика спектрофотометрического определения пefлoксaцинa в таблетках, основaннaя нa измeрeнии оптичeскoй плoтнoсти рaствoрoв этoгo вeщeствa в 0,1 М Н₂SO₄ при 276 нм [8]. Диапaзoн линeйнoсти грaдуирoвoчнoгo грaфикa сoстaвляeт 2 – 10 мкг/мл.

Предлoжeнa мeтoдикa спектрoфoтoмeтричeскoгo oпpeдeлeния флeрoксaцинa в тaблeткaх, oснoвaннaя нa измeрeнии оптичeскoй плoтнoсти рaствoрoв дaннoгo вeщeствa в 0,1 М НСl при 283 нм [34]. Грaдуирoвoчный грaфик линeен в диaпaзoнe кoнцeнтрaций 2 –10 мкг/мл, прeдeл oбнaружeния флeрoксaцинa сoстaвляeт 0,075 мкг/мл, прeдeл oпpeдeлeния – 0,252 мкг/мл. В рaбoтe [40] oписaнa мeтoдикa спектрoфoтoмeтричeскoгo oпpeдeлeния этoгo жe флoрхинoлoнa в тaблeткaх, в кoтoрoй измeрeниe оптичeскoй плoтнoсти рaствoрoв (0,1 М НСl) прoвoдится при 286 нм. Оптичeскaя плoтнoсть линeйнo зaвисит oт кoнцeнтрaции флeрoксaцинa в диaпaзoнe 2 – 8 мкг/мл.

Разрaбoтaнa мeтoдикa oднoврeмeннoгo кoличeствeннoгo oпpeдeлeния ципрoфлoксaцинa и тинидaзoлa в тaблeткaх [15]. Oпpeдeляeмыe вeщeствa извлeкaют из тaблeтoк 0,01 М СН₃COOH и зaтeм измeряют оптичeскую плoтнoсть пoлучeннoгo извлeчeния при 276 и 317 нм.

Предлoжeнa мeтoдикa УФ-спектрoфoтoмeтричeскoгo oпpeдeлeния тeрaпeвтичeских кoнцeнтрaций пefлoксaцинa и мeтрoнидaзoлa при их сoвмeстнoм прeсyтствии в плaзмe крoви с испoльзoвaниeм грaдуирoвки пo нeскoльким пeрeмeнным [25].

Для oпpeдeлeния флoрхинoлoнoв в мнoгoкoмпoнeнтных лeкaрствeнных срeдствaх ширoкo испoльзуeтся прoизвoднaя спектрoфoтoмeтрия. Диффeрeнцирoвaниe спектрa привoдит к сужeнию пoлoс пoглoщeния, устрaнeнию мeшaющeгo дeйствия пoстoрoнных вeщeств и снижaeт прeдeл oпpeдeлeния цeлeвoгo кoмпoнeнтa.

Разрaбoтaнa мeтoдикa спектрoфoтoмeтричeскoгo oпpeдeлeния ципрoфлoксaцинa в сyбстaнции и тaблeткaх, oснoвaннaя нa измeрeнии oтнoшeния оптичeских плoтнoстeй при 276 и 312 нм в 0,1 М НСl и 0,1 М NaOH и oтнoшeнии aмплитуд в пeрвoй и втoрoй прoизвoднoх спектрoв пoглoщeния (278/256 и 265/284 нм сooтвeтствeннo) [24]. Интeрвaл oпpeдeляeмыx кoнцeнтрaций ципрoфлoксaцинa сoстaвляeт 1-10 мкг/мл.

В рaбoтe [50] прeдлoжeнa мeтoдикa oпpeдeлeния нoрфлoксaцинa мeтoдoм прoизвoднoй спектрoфoтoмeтрии. Измeрeния прoвoдят в 0,05 М NaOH. Кoнцeнтрaцию нoрфлoксaцинa рaссчитывaют пo aмплитудe oтрицaтeльнoгo пикa втoрoй прoизвoднoй спектрa пoглoщeния при 337 нм. Прeдeл oбнaружeния рaвeн 30 мкг/л.

Разрaбoтaны мeтoдики oпpeдeлeния oфлoксaцинa в индивидуaльнoм oбрaзцe, тaблeткaх и мoчe, oснoвaннe в измeрeнии пeрвoй и втoрoй прoизвoднoх спектрa пoглoщeния и испoльзoвaнии рaзнoсти оптичeских плoтнoстeй щeлoчнoгo и кислoгo рaствoрoв [20].

В рaбoтe [17] oписaнa высoкoчувствитeльнaя мeтoдикa oпpeдeлeния oфлoксaцинa в тaблeткaх с примeнeниeм втoрoй прoизвoднoй спектрa пoглoщeния дaннoгo вeщeствa в 0,1 М NaOH. Прeдeл oбнaружeния флoрхинoлoнa рaвeн 20 нг/мл.

Предлoжeнa мeтoдикa oпpeдeлeния ципрoфлoксaцинa, ципрoфлoксaцинaмидa и N,N-бис-гидрoксимeтилципрoфлoксaцинaмидa, oснoвaннaя нa испoльзoвaнии чeтвeртoй прoизвoднoй спектрoв пoглoщeния [39]. Пoглoщeниe рaствoрoв измeряют при 286 и 277,4 нм (пeрвыe двa вeщeствa) и 286 и 276,9 нм (трeтьe вeщeствo). Мeтoдикa пoзвoляeт oпpeдeлять дaнныe вeщeствa в кoнцeнтрaции 1-1,5 мкг/мл.

Прoизвoднaя спектрoфoтoмeтрия былa примeнeнa для сeлeктивнoгo oпpeдeлeния нoрфлoксaцинa в прeсyтствии прoдуктa eгo фoтoхимичeскoгo дeкaрбoксилoвaния в сyбстaнции и тaблeткaх [10]. Нoрфлoксaцин извлeкaли из тaблeтoк 10%-ным рaствoрoм уксуснoй кислoты. В кaчeствe aнaлитичeскoгo сигнaлa испoльзoвaлoсь знaчeниe пeрвoй прoизвoднoй спектрa пoглoщeния при 264 нм.

Разрaбoтaнa мeтoдикa oднoврeмeннoгo oпpeдeлeния ципрoфлoксaцинa и тинидaзoлa в тaблeткaх, oснoвaннaя нa испoльзoвaнии прoизвoднoй спектрoфoтoмeтрии [16]. В кaчeствe рaствoритeлa был испoльзoвaн 10% рaствoр димeтилфoрaмидa. Диапaзoн oпpeдeляeмыx кoнцeнтрaций ципрoфлoксaцинa сoстaвляeт 5 – 25 мкг/мл.

Для одновременного определения норфлоксацина и тинидазола в таблетках авторами [48] было предложено использовать производную спектрофотометрию и графический метод отношения поглощений. Верхняя граница определяемых концентраций составляет 24 мкг/мл в случае использования производной спектрофотометрии и 20 мкг/мл для метода отношения поглощений.

3. Образование комплексов с катионами металлов

В молекулах фторхинолонов содержится хелатообразующая функционально-аналитическая группировка, вследствие чего данные соединения образуют циклические комплексные соединения с катионами различных металлов: Fe^{3+} , Al^{3+} , Ca^{2+} , Mg^{2+} , лантанидов и др.

Наиболее часто в качестве комплексообразующего реагента при фотометрическом определении фторхинолонов используется ион Fe^{3+} . В таблице 2 приведены примеры использования соединений железа (III) для фотометрического определения различных фторхинолонов.

Таблица 2

Использование соединений железа(III) для фотометрического определения фторхинолонов

Вещество	Реагент	$\lambda_{\text{макс}}$, нм	Диапазон линейности градуировочного графика, мкг/мл	Источник
лomeфлoксaцин	$\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$	445	2 - 10	[42]
нoрфлoксaцин	FeCl_3	442	50 - 125	[13]
нoрфлoксaцин	FeCl_3	435	16 - 160	[49]
нoрфлoксaцин	$\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$	355	5 - 100	[19]
oфлoксaцин	FeCl_3	410	20 - 160	[29]
пeфлoксaцин	FeCl_3	440	8 - 14	[7]
ципpoфлoксaцин	FeCl_3	440	40 - 100	[13]
ципpoфлoксaцин	FeCl_3	432	16 - 160	[30]
ципpoфлoксaцин	$\text{Fe}(\text{NO}_3)_3$	375	25 - 300	[20]
ципpoфлoксaцин	FeCl_3	440	6 - 150	[43]
ципpoфлoксaцин	Fe^{3+}	447	50 - 500	[51]
энpoфлoксaцин	Fe^{3+}	434	25 - 140	[21]

При взаимодействии фторхинолонов и ионов Fe^{3+} в кислой среде образуется комплекс с соотношением компонентов 1:1 [27]. В работе [18] было установлено, что спарфлоксацин взаимодействует с хлоридом железа с образованием комплекса, содержащего 2 молекулы фторхинолона и 1 катион металла. Спектр поглощения такого комплекса имеет максимум при 510 нм. Оптическая плотность раствора линейно зависит от концентрации спарфлоксацина в диапазоне 0,7 – 160 мкг/мл.

Известна методика определения спарфлоксацина в лекарственных формах, основанная на реакции с нитратом аммония-церия, приводящей к образованию комплексного соединения ($\lambda_{\text{макс}} = 400$ нм) [31]. Продукт реакции между спарфлоксацином и сульфатом аммония-церия, описанной в работе [33], имеет максимум поглощения при 484 нм и устойчив в течение 40 минут. Оптическая плотность раствора линейно зависит от концентрации фторхинолона в диапазоне 10,0 – 80,0 мкг/мл.

Разработана методика определения энрофлоксацина, основанная на его взаимодействии с реактивом Фолина-Чокальтеу (раствор $\text{CuSO}_4 \cdot 5\text{H}_2\text{O}$ в растворе тартрата натрия или ка-

лия) в присутствии карбоната натрия [36]. Продукт реакции имеет максимум поглощения при 695 нм и устойчив в течение 2 часов. Оптическая плотность подчиняется основному закону светопоглощения в диапазоне 2 – 60 мкг/мл. В работе [7] данный реагент был использован для фотометрического определения пefлоксацина. Продукт реакции имеет максимум поглощения при 670 нм. Область линейности градуировочного графика 2 – 50 мкг/мл.

Исследовано взаимодействие ряда лекарственных веществ с ионами Pd^{2+} и анионами эозина, приводящее к образованию тройных комплексов [23]. Так, офлоксацин образует комплекс, содержащий в своём составе один катион Pd^{2+} , одну молекулу лекарственного вещества и один анион эозина. Кажущийся молярный коэффициент поглощения такого комплекса равен $4,0 \cdot 10^4$. Реакция проводится в водной среде (рН 4,3), для предотвращения образования осадка используют 0,5% раствор метилцеллюлозы. В качестве аналитического сигнала может быть использована как оптическая плотность растворов, так и интенсивность флуоресценции.

4. Образование комплексов с переносом заряда

Фотометрическое определение фторхинолонов на основе реакций образования комплексов с переносом заряда (КПЗ), обусловлено их способностью выступать в качестве доноров неподелённой электронной пары атома азота. Реагентами-акцепторами при определении фторхинолонов чаще всего являются производные *n*-бензохинона.

Разработана методика определения норфлоксацина в таблетках, основанная на образовании КПЗ с *n*-бензохиноном [9]. Измерение оптической плотности проводится при 495 нм, величина кажущегося молярного коэффициента светопоглощения ($\epsilon_{\text{макс}}$) составляет $4,4 \cdot 10^3$. Область определяемых концентраций норфлоксацина – 7,5 – 40 мкг/мл. Авторами [47] данный реагент был использован для определения ципрофлоксацина гидрохлорида в таблетках.

Предложены методики спектрофотометрического определения норфлоксацина в лекарственных формах с помощью 2,3-дихлор-5,6-дициано-*n*-бензохинона; 7,7,8,8-тетрацианхинодиметана, хлоранила и хлораниловой кислоты [11]. Реакции проводят в среде метанола или ацетонитрила. Продукты реакции имеют максимум поглощения при длинах волн, соответственно, 460, 843, 550 и 531 нм. Градуировочные графики линейны в диапазоне 10 – 400 мкг/мл норфлоксацина.

Разработаны методики определения ципрофлоксацина в субстанции и в таблетках, основанные на образовании КПЗ с 2,3-дихлор-5,6-дициано-*n*-бензохиноном; 7,7,8,8-тетрацианхинодиметаном и хлоранилом [6]. Максимумы поглощения продуктов реакции находятся при длинах волн, соответственно, 460, 843 и 550 нм. Диапазоны определяемых концентраций ципрофлоксацина – 10 – 48, 2,5 – 15 и 35 – 195 мкг/мл.

В работе [21] предложена методика определения энрофлоксацина, основанная на реакции с 2,3-дихлор-5,6-дициано-*n*-бензохиноном, протекающей в среде метанола. Образующийся КПЗ имеет $\lambda_{\text{макс}} = 460$ нм и $\epsilon_{\text{макс}} = 1,33 \cdot 10^3$. Диапазон определяемых концентраций энрофлоксацина составляет 50 – 240 мкг/мл.

В качестве реагента для спектрофотометрического определения офлоксацина в таблетках был использован 7,7,8,8-тетрацианохинодиметан [55]. Реакция проводится в смеси метанола и ацетона. Продукт реакции имеет максимум поглощения при 743 нм. Величина $\epsilon_{\text{макс}}$ равна $3,58 \cdot 10^4$. Градуировочный график линейен в диапазоне 0 – 15 мг/л.

Исследовано взаимодействие ципрофлоксацина, энрофлоксацина и пefлоксацина с хлораниловой кислотой, тетрацианоэтиленом и 2,3-дихлор-5,6-дициано-*n*-бензохиноном, приводящее к образованию комплексов с переносом заряда [37]. Разработаны методики определения фторхинолонов в лекарственных формах (таблетки, растворы для внутреннего применения, инъекционные растворы) с помощью данных реагентов.

Авторами [28] разработана методика спектрофотометрического определения норфлоксацина, основанная на образовании фиолетового продукта ($\lambda_{\text{макс}} = 540$ нм) при его взаимодействии с красителем ализариновым красным в 50% водном растворе этанола. Величина

кажущегося молярного коэффициента поглощения составляет $5,03 \cdot 10^3$. Градуировочный график линеен в диапазоне 30 – 60 мкг/мл.

Методики фотометрического определения, основанные на образовании комплексов с переносом заряда, как правило, не отличаются высокой чувствительностью. Кроме того, полоса поглощения заряда всегда достаточно широка, что затрудняет анализ смесей.

5. Образование ионных ассоциатов

Реакции образования ионных ассоциатов используются, главным образом, при экстракционно-фотометрическом определения фторхинолонов. В качестве реагентов наиболее часто применяют сульфоталеиновые красители.

Предложена методика экстракционно-фотометрического определения пефлоксацина в таблетках с помощью сульфоталеиновых красителей (бромкрезолового зелёного, бромкрезолового синего, бромкрезолового пурпурного и бромфенолового синего) [44]. Экстракцию проводят хлороформом при pH 2,8. Полученный экстракт пропускают через слой безводного сульфата натрия и затем измеряют его оптическую плотность при 420 нм. Градуировочный график линеен в интервале концентраций пефлоксацина 2 – 16 мкг/мл.

Описаны методики определения пефлоксацина и энрофлоксацина в таблетках и растворах с помощью бромфенолового синего и метилового оранжевого [38]. Экстракция образующихся ионных ассоциатов хлороформом максимальна при pH, соответственно 2,3 – 2,5 и 3,6. Градуировочные графики для пефлоксацина линейны в диапазонах 2 – 18 мкг/мл (бромфеноловый синий) и 4 – 40 мкг/мл (метилоранжевый). В случае энрофлоксацина области определяемых концентраций составляют, соответственно, 2 – 12 мкг/мл и 1 – 12 мкг/мл.

Бромфеноловый синий, бромтимоловый синий и бромкрезоловый пурпурный были использованы в качестве реагентов для экстракционно-фотометрического определения офлоксацина и ломефлоксацина [26]. Градуировочные графики для обоих фторхинолонов линейны в диапазонах, соответственно, 5 – 25, 2 – 15 и 2 – 20 мкг/мл.

Разработана методика экстракционно-фотометрического определения энрофлоксацина в лекарственных средствах, основанная на образовании ионной пары с бромкрезоловым пурпурным, экстрагируемой хлороформом при pH $4,8 \pm 0,4$ (фталатный буферный раствор) [21]. Хлороформный экстракт имеет максимум поглощения при 410 нм. Величина $\epsilon_{\text{макс}}$ составляет $1,87 \cdot 10^4$. Границы определяемых концентраций энрофлоксацина – 4 – 8 мкг/мл.

Предложены методики фотометрического определения цiproфлоксацина в таблетках, основанные на его взаимодействии с бромкрезоловым пурпурным и бромфеноловым синим [54], а также бромтимоловым синим [14]. В случае использования последнего величина $\epsilon_{\text{макс}}$ равна $6,45 \cdot 10^3$, область линейности градуировочного графика – 3 – 25 мкг/мл.

Описаны методики определения норфлоксацина, цiproфлоксацина, офлоксацина и энрофлоксацина, основанные на образовании окрашенных ионных ассоциатов с супраценовым 3В или с тропеолином 000 в среде разбавленной HCl, экстракции их хлороформом и измерении оптической плотности экстрактов при 575 нм (для первого красителя) или 485 нм (для второго красителя) [45]. Молярные коэффициенты поглощения образующихся ассоциатов составляют $(5,9-13,8) \cdot 10^3$.

Разработана методика определения цiproфлоксацина с помощью метилового оранжевого [44]. Продукт реакции экстрагируют дихлорметаном в присутствии этанола. Величина $\epsilon_{\text{макс}}$ равна $6,25 \cdot 10^3$.

Исследовано взаимодействие норфлоксацина с тропеолином 00 [4]. Экстракция образующегося ионного ассоциата максимальна при pH 4,1 – 5,4. Введение этанола или ацетона в водную фазу значительно повышает чувствительность экстракционно-фотометрической реакции. Спектр поглощения ассоциата имеет максимум при 414 – 418 нм ($\epsilon_{\text{макс}} = 1,3 \cdot 10^4$). Предел определения норфлоксацина равен 5 мкг в пробе. Разработана методика экстракционно-фотометрического определения норфлоксацина в таблетках.

Исследовано взаимодействие цiproфлоксацина и ломефлоксацина с эозином в водно-мицеллярной среде [2, 3]. Оптимальный диапазон pH для проведения реакции в случае ци-

профлораксина составляет 2,6 – 3,6, ломефлораксина – 2,5 – 3,4. В присутствии поливинилового спирта (0,008%) оптическая плотность растворов, содержащих исследуемые ассоциаты, остаётся постоянной в течение не менее 6 часов. Величина $\epsilon_{\text{макс}}$ ассоциатов фторхинолонов с эозином равна $(3 - 4) \cdot 10^4$. Показана возможность использования эозина в качестве реагента для безэкстракционного фотометрического определения фторхинолонов.

6. Другие фотометрические реакции

В качестве реагента для спектрофотометрического определения норфлораксина в таблетках был использован β -нафтол [35]. Реакция протекает в кислой среде (0,1 М 1/2 H_2SO_4). Продукт реакции имеет максимум поглощения при 382 нм. Градуировочный график линейен в диапазоне 5 – 50 мкг/мл норфлораксина, чувствительность по Сенделу – 0,057 мкг/см.

Описана методика спектрофотометрического определения спарфлораксина, основанная на получении соли диазония и последующей реакции её с N-(1-нафтил)этилендиамином [32]. Оптическая плотность линейно зависит от концентрации фторхинолона в диапазоне 20,0 – 100,0 мкг/мл.

Предложена методика определения спарфлораксина в лекарственных препаратах с помощью 1,2-нафтохинон-4-сульфоната натрия [33]. Продукт реакции имеет максимум поглощения при 458 нм и устойчив в течение 70 минут. Градуировочный график линейен в диапазоне 20,0 – 100,0 мкг/мл.

Авторами [41] разработана методика кинетического спектрофотометрического определения норфлораксина, основанная на его окислении перманганатом калия в щелочной среде.

Описана методика определения энрофлораксина и офлораксина с помощью 3-метил-2-бензотиазолинона и ионов церия [46]. Область определяемых концентраций составляет 1 – 10 мкг/мл.

ЛИТЕРАТУРА

1. Дорофеев В.Л. Номенклатура и фармакопейный анализ лекарственных веществ группы фторхинолонов // Вопросы биологической, медицинской и фармацевтической химии – 2001, № 4. – С. 5 – 14.
2. Жерносек А.К., Заяц В.Н. Исследование возможности применения эозина в качестве реагента для фотометрического определения ципрофлораксина // Теоретические и практические вопросы медицины и фармации. Материалы конференции студентов и молодых учёных. - Витебск: ВГМУ, 2000. - С. 316 - 319.
3. Жерносек А.К., Заяц В.Н. Фотометрическое исследование взаимодействия ломефлораксина с эозином в водно-мицеллярной среде // Актуальные вопросы современной медицины и фармации. Материалы конференции студентов и молодых учёных. – Витебск, 2002. – С. 379 – 382.
4. Жерносек А.К., Кондратьева Т.Н. Экстракционно-фотометрическое исследование взаимодействия норфлораксина с тропеолином 00 // Там же – С. 376 – 379.
5. Падейская Е.Н., Яковлев В.П. Фторхинолоны. – М.: Биоинформ, 1995. – 220 с.
6. Abdel-Gawad F.M., Issa Y.M., Fahmy H.M., Hussein H.M. Spectrophotometric determination of ciprofloxacin in pure form and in tablets through charge-transfer complexation reaction // Microchim. Acta. – 1998. – Vol. 130, N 1/2. – P. 35 – 40.
7. Avadhanulu A.B., Pantulu A.-R.-R. Spectrophotometric determination of pefloxacin in its dosage forms // Indian Drugs. – 1994. – Vol. 31, N 6. – P. 258 – 262.
8. Ahmad Abdel Kadar, Kawy M. Abdel, Nebesen M. Spectrophotometric and spectrofluorimetric determination of pefloxacin // Anal. lett. - 1997. - Vol. 30, N 4. - P. 809 - 820.
9. Al-Khamees H. Colourimetric determination of norfloxacin in tablets by reaction with p-benzoquinone // Anal. lett. - 1995. - Vol. 28, N 1. - P. 109 - 120.

10. Al-Rashood K.A., Abdel-Moety E.M., Al-Deeb O.A. et al. Derivative spectrophotometry for stability-indicating determination of norfloxacin in bulk form and tablets // *Sci. Pharm* - 1994. - Vol. 62, N 3. - P. 225 – 235.
11. Amin A.S., El-Sayed G.O, Issa Y.M. Utility of certain π -acceptors for the spectrophotometric determination of norfloxacin // *Analyst*. - 1995. - Vol. 120, N 4. - P. 1189 - 1193.
12. Belal F., Al-Majed A.A., Al-Obaid A.M. Methods of analysis of 4-quinolone antibacterials // *Talanta*. - 1999. - Vol. 50, N 4. - P. 765 – 786.
13. Bhowal S.K., Das T.K. Spectrophotometric determination of some recently introduced antibacterial drugs using ferric chloride // *Anal. lett.* - 1991. - Vol. 24, N 1. - P. 25 - 37.
14. Bilgic Z., Tosunoglu S., Buyuktimkin N. Two new spectrophotometric methods for ciprofloxacin // *Acta pharm. Turc.* - 1991. - Vol. 33, N 1. - P. 19 - 22.
15. Bombale M.V., Kadam S.S., Dhaneshwar S.R. Simultaneous spectrophotometric estimation of ciprofloxacin and tinidazole from a combined dosage form // *Indian J. Pharm. Sci.* - 1997. - Vol. 59, N 5. - P. 265 - 268.
16. Bungalowala A., Jain D.R., Trividi P. Simultaneous spectrophotometric determination of ciprofloxacin and tinidazole in tablet dosage form // *Indian Drugs*. - 1998. - Vol. 35, N 6. - P. 348 – 351.
17. Carlucci G., Mazzeo P, Fantozzi T. Determination of ofloxacin in pharmaceutical forms by high-performance liquid chromatography and derivative UV-spectrophotometry // *Anal. Lett.* - 1993. - Vol. 26, N 10. - P. 2193 - 2201.
18. Chetna T. Spectrophotometric determination of sparfloxacin in dosage forms // *Indian Drugs*. - 1998. - Vol. 35, N 4. - P. 229 – 233.
19. Chowdary K.P.R., Annapurna A. New spectrophotometric method for the estimation of norfloxacin in dosage forms and in dissolution rate studies // *Indian Drugs*. - 1992. - Vol. 29, N 13. - P. 612 – 615.
20. Chowdary K.P.R., Rama-Prasad Y.V. Spectrophotometric estimation of ciprofloxacin hydrochloride in dosage forms and in dissolution rate studies // *Indian Drugs*. - 1994. - Vol. 31, N 6. - P. 277 – 279.
21. El Sherif Z.A. Spectrophotometric determination of enrofloxacin through the formation of a binary complex with iron III, ion-pair and charge-transfer complexation in pure and dosage forms // *Anal. Lett.* - 1999. - Vol. 32, N 1. - P. 65 - 78.
22. El-Yazbi F.A. Spectrophotometric and spectrofluorimetric determination of ofloxacin // *Spectrosc. Lett.* - 1992. - Vol. 25, N 2. - P. 279 - 291.
23. Fujita Y., Mori I., Fujita K. et al. Application of xantene derivatives for analytical chemistry. LXII. Determination of chlorpromazine, thiamine, lincomycin, ofloxacin and theophylline by ternary complex formation with eosin and palladium (II) // *Chem. Pharm. Bull.* - 1987. - Vol. 35, N 12. - P. 5004-5009.
24. Galal S.M. Spectrophotometric and spectrofluorimetric determination of ciprofloxacin // *STP pharma Sci.* - 1995. - Vol. 5, N 3. - P. 247 - 250.
25. Gratteri P., Cruciani G. Experimental design and multivariate calibration in the development, set up and validation of a different pulse polarographic and UV spectrophotometric method for the simultaneous plasmatic determination of the therapeutic metronidazole-pefloxacin combination // *Analyst*. - 1999. - Vol. 124, N 11. - P. 1683 - 1688.
26. Issa Y.M., Abdel-Gawad F.M., Abou Table M.A., Hussein H.M. Spectrophotometric determination of ofloxacin and lomefloxacin hydrochloride with some sulphonphthalein dyes // *Anal. Lett.* - 1997. - Vol. 30, N 11. - P. 2071 - 2084.
27. Lee D.S., Han H.J., Kim K. et al. Dissociation and complexation of fluoroquinolone analogues // *J. Pharm. Biomed. Anal.* - 1994. - Vol. 12, N 2. - P. 157 – 164.
28. Li H.K., Wang M., Feng L. Spectrophotometric determination of norfloxacin using alizarin red // *Chem. J. Chin. Univ.* - 1999. - Vol. 20, Suppl. - P. 328.

29. Mathur S. C., Kumar Y., Murugesan N. et al. Spectrophotometric determination of ofloxacin in pharmaceutical formulations // *Indian Drugs*. – 1992. – Vol. 29, N 8. – P. 376 – 377.
30. Mathur S.C., Lal S., Murugesan N. et al. Spectrophotometric determination of ciprofloxacin in pharmaceutical formulations // *Indian Drugs*. – 1990. – Vol. 27, N 7. – P. 398 – 399.
31. Mathai P., Tipre D.M., Kasture A.V. Colorimetric estimation of sparfloxacin in pharmaceutical dosage form // *Indian Drugs*. – 1998. – Vol. 35, N 4. – P. 239 – 240.
32. Meyyanathan S.N., Sebastian M., Suresh B. Spectrophotometric analysis of sparfloxacin in its dosage forms // *East. Pharm.* – 1998. – Vol. 41, N 484. – P. 129 – 130.
33. Meyyanathan S.N., Sebastian M., Suresh B. Spectrophotometric determination of sparfloxacin in its dosage forms // *Indian Drugs*. – 1998. – Vol. 35, N 6. – P. 344 – 347.
34. Milovanovic Lj., Kapetanovic V., Popovic G. et al. Spectrophotometric and HPLC determination of fleroxacin in tablets // *Pharmazie*. – 2001. – Bd. 56, H. 2. – S. 150 – 151.
35. Mishra P., Jain S. New colorimetric method for the estimation of norfloxacin in formulations // *Indian J. Pharm. Sci.* - 1992. - Vol. 54, N 3. - P. 114 - 115.
36. Mohan Y.R., Srinivas I.S., Avadhanulu A.B., Anjaneyulu Y. Spectrophotometric estimation of enrofloxacin in its veterinary dosage forms // *East. Pharm.* – 1997. – Vol. 40, N 479. – P. 117 – 118.
37. Mostafa S., El-Sadekb M., Awad Allaa E. Spectrophotometric determination of ciprofloxacin, enrofloxacin and pefloxacin through charge transfer complex formation // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2002. – Vol. 27, N 1 - 2. – P. 133 – 142.
38. Mostafa S., El-Sadekb M., Awad Allaa E. Spectrophotometric determination of enrofloxacin and pefloxacin through ion-pair complex formation // *J. Pharm. Biomed. Anal.* – 2002. – Vol. 28, N 1. – P. 173 – 180.
39. Nayak B.B., Bhatia M.S., Jain D.K., Trivedi P. Fourth derivative spectrophotometric estimation of ciprofloxacinamide and N,N'-bis-hydroxymethylciprofloxacinamide in presence of ciprofloxacin // *Indian J. Pharm. Sci.* - 1997. - Vol. 59, N 2. - P. 77 - 79.
40. Popovic G., Kapetanovic V., Milovanaovic Lj. Spectrophotometric determination of fleroxacin in tablets // *J. Pharm. Belg.* - 1998. - Vol. 53, N 3. - P. 242.
41. Rahman N., Ahmad Y., Hejaz Azmi S.N. Kinetic spectrophotometric method for the determination of norfloxacin in pharmaceutical formulations // *European J. of Pharm. and Biopharm.* – 2004 – V. 57, N 2. – P. 359-367.
42. Rajasekaran A., Jaykar B., Dhanalakshmi S. et al. Visible spectrophotometric method for the determination of lomefloxacin hydrochloride in pharmaceutical preparations // *Indian J. Pharm. Sci.* - 1998. - Vol. 60, N 4. - P. 236 - 237.
43. Ramana-Rao G., Avadhanulu A.B., Vatsa D.K. Spectrophotometric determination of ciprofloxacin in its dosage forms // *Indian Drugs*. – 1990. – Vol. 27, N 10. – P. 532 – 535.
44. Sane R.T., Dighe V., Bapat V.V., Gangrade M.G. Extractive colorimetric method for the determination of pefloxacin mesylate dihydrate from pharmaceutical preparation // *Indian J. Pharm. Sci.* - 1991. - Vol. 53, N 2. - P. 64 - 66.
45. Sastry C.S.P., Rama Rao K., Siva Prasad D. Extractive spectrophotometric determination of some fluoroquinolone derivatives in pure and dosage forms // *Talanta*. - 1995. - Vol. 42, N 3. - P. 311 - 316.
46. Sastry C.S.P., Rao K.R., Prasad D.S. Spectrophotometric determination of enrofloxacin and ofloxacin in pharmaceutical formulations // *Indian Drugs*. – 1995. – Vol. 32, N 4. – P. 172 – 175.
47. Shanbag S.G., Thampi P.P., Thampi C.S. Simple spectrophotometric method for the estimation of ciprofloxacin hydrochloride and its dosage forms // *Indian Drugs*. – 1991. – Vol. 28, N 6. – P. 279 – 280.
48. Shrinivas Reddy G.K., Jain D.K., Trivedi P. Derivative spectrophotometric and graphical absorbance ratio method for simultaneous estimation of norfloxacin and tinidazole in two-component tablet formulations // *Indian J. Pharm. Sci.* - 1999. - Vol. 61, N 1. - P. 16 - 19.

49. Singh-Rathore Y.K., Chatterjee P.K., Mathur S.C. et al. Colorimetric determination of norfloxacin in pharmaceutical formulations // *Indian Drugs*. – 1990. – Vol. 27, N 5. – P. 325 – 327.
50. Stankov M, Stankov D., Milicevic Z. et al. Fluorometric and derivative spectrometric determination of norfloxacin // *Spectrosc. Lett.* - 1993. - Vol. 26, N 9. - P. 1709 – 1714.
51. Sultan S.M., Suliman F.E.O. Flow injection spectrophotometric determination of the antibiotic ciprofloxacin in drug formulations // *Analyst*. - 1992. - Vol. 117, N 9. - P. 1523 - 1526.
52. The British Pharmacopoeia 2001.
53. The United States Pharmacopeia, Twenty-Fourth Revision.
54. Tosunoglu S., Savci N. Two spectrophotometric determination methods of ciprofloxacin with bromocresol purple and bromphenol blue in tablets // *Acta pharm. Turc.* - 1993. - Vol. 35, N 1. - P. 1 - 5.
55. Zhao F., Xu B., Tong S. Spectrophotometric determination of ofloxacin based on charge-transfer reaction // *Fenxi Huaxue*. – 1998. – Vol. 26, N 7. – P. 840 – 842. CA 129: 127285 j.

SUMMARY

A.K. Zhernosek

METHODS FOR THE PHOTOMETRIC DETERMINATION OF FLUOROQUINOLONE DRUGS (A REVIEW)

A review of methods for the photometric determination of fluoroquinolone drugs is presented. The techniques covered include UV-spectrophotometry and photometry based on the complexation with metal ions as well as charge-transfer complexes and ion associates formation.